

ANNÉE 1944

N°

1945 THÈSE

777

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

VAISSIÈRE Roger Charles

Né le 17 Mars 1918, à Segré (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le DOCT 1944

**Contribution
à l'Etude de la Vaccinothérapie
antibronchitique dans l'Asthme**

Président : M. VALLERY-RADOT, Professeur

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS

33, Rue Vivienne, PARIS-2°

1944

830CT1003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat :

Vaissière

Prénoms :

Roger, Charles

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

VAISSIÈRE (Roger-Charles). —

Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antibronchitique dans l'asthme. — Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1944, in-8°, 72 pages.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944,
N°.....)

2

VAISSIÈRE (Roger-Charles). —

Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antibronchitique dans l'asthme. — Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1944, in-8°, 72 pages.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944,
N°.....)

3

VAISSIÈRE (Roger-Charles). —

Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antibronchitique dans l'asthme. — Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1944, in-8°, 72 pages.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944,
N°.....)

4

VAISSIÈRE (Roger-Charles). —

Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antibronchitique dans l'asthme. — Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1944, in-8°, 72 pages.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944,
N°.....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

VAISSIÈRE Roger Charles

Né le 17 Mars 1918, à Segré (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

1944

Contribution
à l'Etude de la Vaccinothérapie
antibronchitique dans l'Asthme

Président : M. VALLERY-RADOT, Professeur

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS

33, Rue Vivienne, PARIS-2°

1944



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie chirurgicale	CHABROL
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR VALLERY-RADOT
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	BROCQ.
	QUÉNU.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	N...
Clinique d'accouchements	N....
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNEQUE
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N....
	DOGNON.
	GIROUD.
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.
DE GENNES	Pathologie médicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHT	Physiologie.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIÉ	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PIÉDELLIÈVRE	Médecine légale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
BRULÉ	
CHEVALLIER	
LAROCHE (G.)	
MOREAU	
SÉZARY	
BASSET	} Clinique Chirurgicale.
GATELLIER	
de GAUDART d'ALLAINES	
MOULONGUET	
MOURE	
ÉCALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma filiale affection.

A MA FEMME

*Qu'elle trouve ici l'expression de ma
profonde tendresse.*

A TOUTE MA FAMILLE

A MES CAMARADES D'ETUDE
ET D'INTERNAT

A Monsieur le Professeur
PASTEUR-VALLERY-RADOT

*Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Bichat
Membre de l'Académie de Médecine*

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En le remerciant des conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer, qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur J. TREFOUEL

Directeur de l'Institut Pasteur de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

A M. le Docteur R. MARTIN

Médecin-chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

*En les remerciant du grand honneur
qu'ils nous ont fait en nous accueillant à
l'Hôpital Pasteur. Qu'ils trouvent ici le
témoignage de notre sincère gratitude
pour la bienveillance qu'ils nous ont té-
moignée.*

A Monsieur le Docteur B. DESPLAS

Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Chirurgien-chef de la Maison de Santé
des Gardiens de la Paix

A Monsieur le Docteur P. LUBIN

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien de la Maison de Santé
des Gardiens de la Paix

En témoignage du précieux enseignement qu'ils nous ont donné au cours de notre Internat et des conseils qu'ils nous ont prodigués avec tant de sympathie.

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE D'ANGERS

A Monsieur le Professeur D. DENECHÉAU
Professeur de Clinique médicale

A Monsieur le Professeur H. FRUCHAUD
Professeur de Clinique chirurgicale

A LA MEMOIRE du Docteur J. GAUTIER
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

A Messieurs
les Docteurs PERREAU, GOYER, BOUMARD
NAULLEAU, TESTARD, Ch.-R. MARTIN

INTRODUCTION

Dans les complications bronchitiques de l'asthme et dans les bronchites en général, la vaccination constitue une thérapeutique qui a fait l'objet, au cours des trente dernières années, de nombreux travaux en France et à l'étranger.

En 1897, Denys publie les premières études faites sur la vaccination dans les bronchites chroniques. Cette première tentative ne permet pas de conclure de façon définitive.

Peu de temps après, Wright, en Angleterre, précise les méthodes permettant le contrôle de l'action des vaccins.

En 1916, aux Etats-Unis, Walker fait paraître ses travaux sur la flore microbienne des asthmatiques. Ayant remarqué que ses malades ne réagissaient pas aux protéines couramment employées, il isole les germes des voies aériennes et recherche, avec des extraits microbiens, les réactions de sensibilisation dermique.

Au cours de son expérimentation, ayant obtenu des cutiréactions positives et, par la vaccination, quelques résultats favorables, il conclut que certains asthmatiques étaient sensibilisés aux germes des voies aériennes. C'est ainsi que naquit la « bacterial sensitization ».

Rejetant la théorie américaine, Storm Van Leu-

wen, en Hollande, en conclusion de ses travaux sur l'asthme, pense que ce ne sont pas les germes respiratoires qui sensibilisent l'organisme, mais que leur seul rôle serait de le rendre sensible à toutes sortes d'allergènes du monde extérieur. Ce qui le conduit à isoler le malade dans des « chambres sans allergène », les mettant ainsi à l'abri de toute sensibilisation.

Danysz, en 1918, partant de l'idée que les asthmatiques sont particulièrement sensibilisés aux microbes de la flore intestinale, prépare un vaccin à partir de ces germes, prélevés dans les selles des malades; le colibacille était l'élément essentiel de ce vaccin.

En 1921, Minet, de Lille, prépare des auto-vaccins avec des germes tirés de l'expectoration des asthmatiques. Il utilise des staphylocoques, des streptocoques, des tétragènes, qu'il isole d'expectorations recueillies pendant trois jours à vingt quatre heures d'intervalle. Il obtient des résultats encourageants, mais ne précise pas les indications thérapeutiques.

En 1928, Haibe, se basant sur le fait que de nombreux asthmatiques réagissent positivement aux antigènes du streptocoque hémolytique, prépare un auto-vaccin en partant de ce germe. Il utilise des cultures qu'il a laissé vieillir à la température du laboratoire. Il procède par injection sous-cutanée et contrôle la sensibilité de ses malades à l'antigène par des intra-dermo-réactions successives.

Les résultats qu'il obtient semblent encourageants : 30 % de guérisons; 50 % d'améliorations et 20 % d'insuccès.

Il note, d'autre part, que les injections de vaccin à dose suffisante provoquent une action stimulante sur le

nombre des globules blancs et sur la formule leucocytaire.

Schotmuller traite ses malades par injections intra-veineuses de vaccin.

Trois théories peuvent être dégagées des travaux que nous venons de rappeler :

1) Les asthmatiques seraient sensibilisés aux protéines et aux microbes des voies aériennes; c'est la « bacterial sensitization » des américains.

2) Storn Van Leuwen pense que les germes rendent l'appareil respiratoire sensible aux allergènes extérieurs.

3) La protéinothérapie expliquerait l'action des vaccins.

C'est en 1935 que Pasteur-Vallery-Radot, Blamoutier et Nitti présentent leurs premiers travaux sur la vaccinothérapie dans l'asthme.

F. Nitti constate que les streptocoques hémolytiques et viridans sont les germes prédominants de la flore des asthmatiques, ainsi que d'autres l'avaient signalé antérieurement. Mais à côté de ceux-ci, se trouvent d'autres germes, qu'on s'était contenté de signaler, jusqu'ici, sous le nom de « Cocci Gram négatif ». Ce sont les Pseudo-meningocoques.

Nitti et Blamoutier ont recherché la sensibilisation microbienne cutanée. Les cuti-réactions sont généralement négatives. Les intra-dermo-réactions ont été fortement positives avec le streptocoque et pseudo-méningocoque. La théorie de la « bacterial sensitization » semblait donc confirmée, mais, poussant plus loin l'expérimentation, ces auteurs font des intra-dermo-réactions avec des germes qui ne font manifestement pas partie

de la flore des asthmatiques : typhique, paratyphique et gonocoque et ils notent alors que les malades réagissent fortement aux germes du groupe typho-paratyphique. Ces asthmatiques étaient donc également sensibilisés à des germes ne faisant pas partie de la flore trouvée dans leurs expectorations.

Il semble donc difficile d'affirmer que la sensibilisation microbienne joue un rôle dans l'étiologie de l'asthme.

Essayons de préciser le mode d'action du vaccin.

Les troubles bronchitiques jouent un rôle de premier plan chez certains asthmatiques. En effet, les crises apparaissent souvent chez des sujets ayant manifesté, dans les années précédentes des bronchites à répétition. Ou encore, chez des malades atteints depuis fort longtemps d'« asthme sec », peuvent venir se greffer des phénomènes bronchitiques plus ou moins intenses, qui aggravent leur état; c'est l'« asthme intriqué » de Besançon et de Jong.

On est donc amené à conclure que, dans certains cas, la bronchite favorise l'apparition de la crise d'asthme et constitue l'« épine irritative » d'origine microbienne dont parle Haibe. De plus, on peut également considérer que ces bronchites chroniques entretiennent un état permanent de dyspnée qui est un facteur favorisant l'apparition des crises. Celles-ci seraient, en somme, des manifestations paroxystiques au cours d'une maladie chronique. Le vaccin n'agira que d'une façon indirecte sur la crise elle-même, et seulement chez les malades atteints de troubles bronchitiques.

Du point de vue bactériologique, on ne décèle au-

cune différence entre l'expectoration de la bronchite et celle de l'asthme.

En dehors de cette action spécifique du vaccin, en rapport avec une inflammation bronchitique, il en existe peut-être une autre qui, elle, serait non spécifique.

Comme nous l'avons dit plus haut, Haibe avait noté, après l'injection du vaccin, une leucocytose avec polynucléose et une élévation de température presque immédiate.

Il est incontestable aussi que le fait de vacciner un sujet contre un germe donné augmente ses réactions de défense envers d'autres microbes. Aussi, en conclusion, est-il difficile d'établir une discrimination nette entre les différents facteurs qui interviennent dans l'action du vaccin polyvalent.

Au début de leur expérimentation, Pasteur-Valéry-Radot, Blamoutier et Nitti utilisèrent un auto-vaccin polyvalent. Les injections étaient faites par voie intra-dermique en laissant entre elles un intervalle de temps assez long.

F. Nitti rapporte 22 observations dans lesquelles 21 malades ont été traités par des auto-vaccins. 13 de ces malades ont été nettement améliorés par la cure vaccinale. Dans un cas, il n'y a eu qu'une très légère amélioration, mais il s'agit d'un malade dont la « note bronchitique » était peu importante. Chez 7 autres malades, la vaccinothérapie a été complètement inopérante. Mais, chez 2 d'entre eux, il s'agissait « d'asthme sec ». Dans 2 autres cas, il y avait intolérance vaccinale très marquée; pour les 3 derniers, l'échec du traitement est resté inexplicable.

Un seul malade a été traité par le stock-vaccin po-

lyvalent que nous nous proposons d'étudier. Ce seul essai a abouti à un échec, après une amélioration passagère.

Ce stock-vaccin a été préparé dans le Laboratoire des Vaccins, à l'Institut Pasteur, avec du streptocoque hémolytique, du streptocoque viridans, du pseudo-méningocoque, du pneumocoque type II. Il présente un double avantage sur l'auto-vaccin : en effet, il est évidemment plus maniable dans la pratique courante ; de plus, il peut être employé préventivement chez des malades, à l'entrée de l'hiver par exemple, afin de prévenir les complications bronchitiques que peut entraîner la saison froide.

Les éléments nouveaux introduits dans ce stock-vaccin sont surtout constitués par le pneumocoque type II et les pseudo-méningocoques.

Nous verrons que les différentes classifications des pseudo-méningocoques, qui ont été données par Dopster, Besson et Nitti, ont pu être discutées par plusieurs auteurs. Il n'en est pas moins vrai que ce groupe (« *Neisseria Pharyngis* » des auteurs anglais) a des caractères bien précis, qu'il est, pratiquement, toujours rencontré, comme l'a montré Nitti, dans la flore des asthmatiques et que son utilisation dans le stock-vaccin est pleinement justifiée.

Nous étudierons ensuite les résultats thérapeutiques que nous avons obtenus ; nous présenterons les différentes observations qu'il nous a été permis de recueillir, nous en déduirons quelles sont les indications précises de ce vaccin et dans quels cas il convient de l'appliquer afin d'en tirer le maximum d'efficacité.

Qu'il nous soit permis de remercier ici M. le Doc-

teur Nitti, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, ainsi que MM. les Docteurs Bonnefoi, chef de service, et Guibert, assistant du Service des Vaccins de l'Institut Pasteur, pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée au cours de ce travail.

Flore microbienne de l'Asthme et Composition du Vaccin utilisé

L'étude de la flore microbienne de l'asthme, de la bronchite chronique, et de ces deux affections associées a fait l'objet de travaux multiples et, parfois, considérables. Nous allons rappeler brièvement les principaux d'entre eux. Nous ferons précéder cet historique de quelques remarques concernant le choix du matériel d'étude. Enfin, après avoir dégagé les éléments essentiels de la flore microbienne qui entrent dans la composition du vaccin que nous avons utilisé, nous serons amené à faire quelques remarques sur les Pseudo-Méningocoques.

La première difficulté qui se présentait, au début de cette étude, était de préciser la variété d'asthme que l'on se proposait de traiter; aussi, les auteurs furent-ils amenés à proposer diverses classifications qui leur permettaient de bien délimiter le champ de leurs investigations.

C'est ainsi que Rackemann, dans la première des études qu'il a présentées sur la flore bactérienne de l'asthme, divise les cas d'asthme en deux groupes :

1) Asthme « extrinsèque », correspondant aux cas dans lesquels les crises sont déterminées par les pro-

téines étrangères, les poussières et les multiples agents externes. Il note que les malades de ce groupe ont régulièrement des réactions cutanées hypersensibles aux injections d'extraits des substances auxquelles ils sont sensibilisés et que les crises peuvent être artificiellement déclanchées par introduction buccale ou parentérale de la substance ou par inhalation.

2) L'asthme « intrinsèque » constitue le deuxième groupe. Les crises sont attribuées à des causes internes, parmi lesquelles les infections ont une place importante.

Henricksen, dans son étude sur la flore bactérienne de l'appareil respiratoire dans l'asthme, la bronchite aiguë et la bronchite chronique, remarque que beaucoup d'auteurs ont employé le terme d'infection bronchitique dans un sens quelque peu étendu et imprécis, se contentant de prendre en considération le nombre des germes de l'expectoration pour estimer qu'il y a infection et sans considérer suffisamment les variétés microbiennes en cause et les symptômes cliniques associés. Il réserve le terme d'infection bronchique aux seuls cas dans lesquels il peut être prouvé qu'une ou plusieurs espèces de germes agissent en vrais agents pathogènes et ne l'emploie pas quand il peut supposer que les germes se développent dans les bronches à l'état saprophyte, même s'ils sont présents en grand nombre. En conclusion, il considère qu'il est en présence d'une infection bronchique vraie lorsqu'il y a prédominance d'un hôte habituel des voies respiratoires, ou existence en nombre considérable de germes ne se rencontrant pas habituellement dans les bronches avec un ou plusieurs symptômes d'infection, le plus fréquent

étant une expectoration fortement purulente. Il est amené à faire porter son étude bactériologique sur les trois groupes schématiques suivant d'infections :

1) *Bronchite chronique simple* : caractérisée par une toux persistante, une expectoration plus ou moins abondante et des signes physiques de bronchite, mais sans crise d'asthme.

2) *Asthme bronchique* : bronchite chronique avec troubles asthmatiques plus ou moins prononcés, marqués par une tendance aux crises de dyspnée. Quelques-uns de ces cas semblent avoir débuté comme des bronchites chroniques, tandis que les troubles asthmatiques ne sont apparus qu'à un stade avancé de la maladie. D'autres cas, au contraire, semblent avoir débuté comme des cas typiques d'asthme, avec crises nettes et intervalles libres, les symptômes plus permanents de bronchite s'étant développés au cours de la maladie.

3) *Asthme pur* : caractérisé par des crises typiques avec sédation complète entre les crises, celles-ci étant accompagnées de toux violente avec faible expectoration.

Ces points étant soulignés, nous allons voir quelles ont été les conclusions des études bactériologiques faites dans l'asthme, la bronchite chronique et dans ces deux affections associées.

I. C. Walker, l'un des premiers, a attiré l'attention sur la flore bactérienne de l'asthme, en 1916. Il publie, avec Atkinson, en 1928, un travail important dans lequel le streptocoque est particulièrement étudié. Leurs résultats, toutefois, sont contestés par Hooker et An-

derson, qui insistent sur l'hétérogénéité de la flore streptococcique, insuffisamment soulignée, à leur sens, par les auteurs précédents.

H. Sicard, en 1917, fait le compte rendu des résultats de la vaccinothérapie dans l'asthme. Il considère que les streptocoques hémolytiques et viridans permettent d'obtenir une vaccination satisfaisante, qui l'est moins avec le *Neisseria catarrhalis*.

L. Rogers publie des résultats semblables en 1921.

Léonard Mackey, en 1922, présente une étude importante sur la flore bactérienne dans la bronchite chronique. Il étudie cent trente cas, qu'il divise en trois groupes :

1) Cas récidivant fréquemment, avec intervalles libres de quelques semaines.

2) Bronchites apparaissant l'hiver, avec paroxysme, mais avec disparition relative l'été.

3) Troubles constants, maxima en hiver cependant, avec quelques paroxysmes en tous temps.

Il trouve : Pneumocoques : 40 % ; *N. catarrhalis* : 32,5 % ; bacille de Pfeiffer : 44 % ; Pseudo-diphtériques : 8 % ; Streptocoques mucosus : 6 % ; autres Streptocoques : 21 % ; Staphylocoque doré : 0,8 %.

Les Streptocoques sont pratiquement présents d'une façon constante, mais ne lui semblent jouer de rôle que lorsque l'affection débute par une infection buccale ou amygdalienne.

Les seuls *Catarrhalis* qui lui semblent importants sont ceux qui poussent en colonies lisses et sont hémolytiques.

Ces résultats semblent montrer que le même germe qui détermine la bronchite aiguë peut aussi causer la

bronchite chronique (Pneumocoques, bacille de Pfeiffer) ; la critique que l'on peut en faire est que l'auteur fait entrer dans le cadre de la bronchite chronique des cas qui semblent pouvoir être considérés comme des cas récidivants de bronchite aiguë.

En 1922, Whay et Cohen font une étude des variétés de Streptocoques présents dans l'asthme et la bronchite et mettent en doute le rôle pathogène de ce germe.

Thomas, Famulener, de Mouy Touart, en 1924, recommandent, dans tous les cas qui ne présentent pas de symptômes d'allergie aux protéines, de faire l'examen bactériologique de l'expectoration, des sinus, de la bile vésiculaire, des abcès dentaires, etc... et de faire les examens susceptibles de mettre en évidence l'allergie bactérienne.

Dans l'expectoration de 180 cas, ils trouvent :

Streptocoques viridans	311	souches
Cocci chromogènes	62	»
Staphylocoques doré et blanc	50	»
Streptocoques hémolytiques	42	»
Bacilles Gram négatif atypiques	30	»
Pneumocoques	25	»
N. Catarrhalis	13	»
Streptocoques indéterminés	12	»
Colibacilles	9	»

ainsi que quelques autres germes en quantités moins importantes. L'hypersensibilité cutanée était mise en évidence dans quarante-quatre cas avec l'une des souches précédentes.

Poudmann, en 1926, examine quatre cents exppec-

torations en vue de la vaccinothérapie. Il trouve constamment des Streptocoques, souvent des bacilles diphtérie-morphes, des Pneumocoques, des Streptocoques mucosus, des Staphylocoques, plus rarement du Colibacille.

W. F. Enklaar, en étudiant la vaccinothérapie de la bronchite chronique, trouve le plus souvent : Pneumocoque, Catarrhalis, Staphylocoque et bacille de Pfeiffer.

Haibe souligne l'importance du Streptocoque hémolytique chez les asthmatiques bronchitiques, qu'il utilise seul pour la préparation des auto-vaccins.

En 1923, J. N. Galloway et Wallace décrivent un cas de bronchite chronique due au N. Catarrhalis.

Rackemann, dans une série d'études sur l'asthme, publiées de 1921 à 1931, met en évidence, par ordre d'importance décroissante : le Streptocoque, le Pneumocoque, le bacille de Pfeiffer, le Staphylocoque.

En collaboration avec D. Graham, il trouve un rapport défini entre l'hypersensibilité cutanée aux vaccins et leur effet; les résultats du vaccin étaient toujours satisfaisants quand l'expectoration contenait un microbe prédominant qui déterminait une réaction cutanée nette. D'autre part, étudiant des cas particulièrement sévères d'asthme, il notait que vingt-trois des malades présentaient des infections chroniques des sinus du nez.

Etudiant la vaccinothérapie de l'asthme, avec Pasteur-Vallery-Radot et Blamoutier, Nitti précise l'ordre d'importance des germes qu'il rencontre dans l'expectoration des asthmatiques. Les Streptocoques hémolytiques et viridans sont au premier plan. Vien-

nent ensuite les Pseudo-Méningocoques, puis, irrégulièrement, d'autres germes, tels que le bacille de Pfeiffer, le Pneumocoque, plus rarement le Pneumobacille de Friedlander et le Pyocyanique. Les Pseudo-Diphthériques sont exceptionnels. Les Staphylocoques, fréquents dans les formes nasales, sont extrêmement rares dans les crachats.

L'étude de la sensibilité microbienne lui montre que les cuti-réactions sont généralement négatives, mais que les malades réagissent souvent aux intra-dermo-réactions pratiquées avec les microbes isolés. Toutefois, ces réactions ne sont nullement spécifiques; elles peuvent être obtenues, et souvent avec beaucoup plus d'intensité, avec des germes qui ne se trouvent pas dans les voies respiratoires.

Comparant ces résultats avec ceux que lui donnent les examens d'expectorations de bronchitiques chroniques sans crises dyspnéiques, il ne trouve aucune différence notable.

Henricksen conclut, de même, à la proche conformité des flores bactériennes de l'asthme pur, de la bronchite chronique et de l'asthme bronchique. Il note qu'il est difficile de garder bien séparés ces trois groupes, car beaucoup de cas intermédiaires peuvent être placés aussi bien dans un groupe que dans l'autre. Les résultats qu'il obtient l'amènent à classer les quatre-vingt-sept cas étudiés en quatre séries, dans lesquelles les caractères de la flore sont assez nettement tranchés.

Dans la première, les germes rencontrés sont habituellement trouvés dans la bouche et la gorge des sujets normaux. Dans ce groupe, entrent vingt-huit cas

d'asthme pur, sept cas d'asthme bronchitique et sept cas de bronchite chronique.

L'auteur a pu mettre en évidence :

Streptocoques viridans	45	souches
Pseudo-Méningocoques	42	»
Streptocoques hémolytiques	38	»
Streptocoques anhémostiques	33	»
Diplococcus Crassus	17	»
Veillonella alcalescens	17	»
Staphylocoques dorés	11	»
Staphylocoques blancs	8	»
Hemophylus hemolyticus	4	»
Pneumocoques	3	»
Bacilles fusiformes	3	»
Bacille de Pfeiffer	1	»

Dans la deuxième série, comprenant six cas d'asthme et trois de bronchite chronique, les résultats sont à peu près les mêmes, avec cependant, en plus, quelques hôtes normaux de l'intestin, en petit nombre.

Dans la troisième série, en plus des germes précédents, on rencontre fréquemment des germes intestinaux, parmi lesquels prédominent le Colibacille et l'Alcaligenes. Les vingt-huit cas de ce groupe sont constitués par dix cas de bronchite chronique, cinq cas d'asthme bronchique, treize cas d'asthme pur.

De cette vue d'ensemble des recherches bactériologiques chez les asthmatiques et les bronchitiques chroniques, on peut conclure que la flore microbienne rencontrée dans ces deux affections est identique. Les germes prédominants sont : les Streptocoques hémolytiques et viridans, ainsi que les Pseudo-Méningocoques

et, parmi les germes d'importance secondaire, le Pneumocoque est le plus fréquemment rencontré. La fréquence des saprophytes intestinaux est discutée.

Quelques remarques peuvent être faites, à propos des Pseudo-Méningocoques et de leur classification.

Mackey, Nitti et Henricksen sont d'accord sur leur fréquence. Toutefois, Mackey ne signale que le Catarhalis, qui n'est qu'une variété du groupe et Henricksen ne s'étend pas sur ces différentes variétés, qu'il réunit sous la dénomination de Neisseria.

L'importante fréquence des Pseudo-Méningocoques semble avoir échappé à la plupart des auteurs.

Ceci peut s'expliquer, comme le remarque Nitti, par les difficultés de culture qu'ils présentent et la nécessité d'utiliser un milieu de choix pour les faire pousser.

D'autre part, si, parmi les auteurs qui ont attiré l'attention sur l'importance numérique de ces germes dans la flore des asthmatiques, bien peu d'entre eux ont précisé les différentes variétés du groupe, c'est vraisemblablement en raison des difficultés que présente leur classification, et des discussions qu'elle a soulevées.

Actuellement, sept variétés de Pseudo-Méningocoques ont été décrites. Nous allons rappeler brièvement leurs caractères essentiels et nous verrons les difficultés qui se présentent lorsqu'on veut les différencier.

Notons, tout d'abord, que ce sont des Cocci Gram négatif sauf le Crassus, considéré, soit comme un germe ayant des éléments Gram positif et d'autres Gram négatif, soit comme un germe Gram positif avec des éléments facilement décolorables.

On a donc décrit :

1) Le *Micrococcus Catarrhalis*. Ghon et Pfeiffer, puis von Lingelsheim, le décrivent comme un diplocoque en grain de café, se présentant parfois en tétrades ou en petits amas, donnant des colonies petites, convexes, gris blanchâtre, à surface brillante et bords irréguliers, friables. Emulsionné dans l'eau physiologique, il agglutine spontanément. Il ne fait fermenter aucun sucre.

Elser et Huntoon décrivent deux types de colonies. Pour Gordon, il en existe quatre types.

2) Le *Diplococcus Pharyngis Flavus* I, II et III. Leur caractère essentiel est la formation de colonies gris jaune sur la gélose ordinaire ou la gélose ascite.

Von Lingelsheim, Martin, Dopter, Elser et Huntoon les divisent en trois groupes, différenciés par l'aspect des colonies et les réactions sucrées.

Si ces auteurs sont d'accord sur quelques groupes, des divergences subsistent, concernant les caractères essentiels qui permettraient leur classification : aspect des cultures et réactions biochimiques.

3) Le *Diplococcus Pharyngis Siccus*. Ce germe se présente en petits diplocoques Gram négatif. Il donne des colonies irrégulières, arrondies, légèrement jaunes, à surface terne creusée de sillons, très fermes, souvent adhérentes à la gélose.

Von Lingelsheim n'est pas d'accord avec Elser et Huntoon sur les réactions sucrées.

4) Le *Micrococcus Pharyngis Cinereus*. Coccus assez gros, donnant des colonies granuleuses, grises, petites, à bords irréguliers. Ne fermentant aucun sucre.

5) *Diplococcus Mucosus*. — Ce germe, non signalé dans la classification de Dopter, se présenterait, pour von Lingelsheim, comme un petit diplocoque donnant des colonies luxuriantes, grises, translucides, de consistance visqueuse, presque liquide. Il ne présente pas de réaction sucrée.

6) Le *Diplococcus Crassus*. Volumineux diplocoque, se présentant quelquefois en tétrades, avec des éléments Gram négatif et des éléments Gram positif. Il est le seul parmi les pseudo-Méningocoques fermentant, en plus du glucose, maltose et saccharose, le lactose.

Il est agglutiné par le sérum anti-méningococcique, ce qui l'a fait décrire par Jaeger comme un méningocoque.

7) Le *Neisseria Flavescens*. Il a été isolé récemment par Branham. Il se présenterait comme un diplocoque Gram négatif donnant des colonies jaune or. Il ne donne pas de réactions sucrées. Il n'est pas agglutiné par le sérum antiméningococcique.

Cette classification a été très discutée par Topley. Pour cet auteur :

le *Pharyngis Siccus* ne serait qu'une variante « rough » de l'un des autres Cocci du nasopharynx, ayant les mêmes réactions sucrées (fermentant glucose, maltose et saccharose) ;

le *Pharyngis Cinereus* ne serait probablement qu'une variété de *Catarrhalis* ;

le *Diplococcus Mucosus* pourrait n'être qu'une simple forme de l'un des Cocci du naso-pharynx.

Quant aux *Flavus*, il remarque qu'en présence des divergences des auteurs sur les aspects des cultures et les réactions biochimiques, il est évident qu'aucun type fixe ne peut être discriminé.

En conclusion, il considère que « l'apparence des cultures des Cocci Gram négatif du nasopharynx étant sujette à de grandes variations, et beaucoup d'auteurs admettant que le lévulose est un sucre auquel on ne peut accorder aucune confiance, la division de ces groupes, basée soit sur l'aspect des colonies, soit sur la fermentation des sucres, est très peu satisfaisante. Il faut attendre, pense-t-il, un travail ultérieur avant de pouvoir entreprendre une classification.

Cette mise au point étant faite, l'utilisation des Pseudo-Méningocoques pour la préparation du vaccin polyvalent dont nous nous sommes servi reste entièrement justifiée.

En effet, quelles que soient les difficultés de leur classification, il existe dans le naso-pharynx et les voies respiratoires un groupe de germes ayant un ensemble de caractères suffisamment nets pour qu'on puisse les considérer comme appartenant à un groupe bien particulier.

De plus, comme nous l'avons vu, les travaux récents sur la flore bactérienne des asthmatiques confirment que leur présence y est extrêmement fréquente, constante même, pour Nitti.

Enfin, pour la préparation du vaccin, on utilise 12 à 15 souches de Pseudo-Méningocoques présentant des caractères différents. Si ces caractères ne nous permettent pas de faire entrer ces germes dans une classification encore discutée, nous pouvons cependant affirmer

que la plupart des variétés sont bien représentées dans notre vaccin et que celui-ci aura le maximum d'action, dans la mesure où l'organisme sera susceptible de réagir à l'injection de tels germes.

Observations cliniques

OBSERVATION I

Mme P..., âgée de 36 ans, présente des crises d'asthme depuis l'âge de 11 ans. Jusqu'à 23 ans, les crises sont très intenses mais, entre celles-ci, la malade se porte très bien. Elle ne présente ni bronchite, ni expectoration. Elle se marie à 23 ans et a un enfant après. A dater de ce moment, les crises se font plus fréquentes; de plus, une dyspnée d'effort apparaît. A 27 ans, à la suite d'un accouchement difficile, suivi de septicémie puerpérale, une oppression permanente intense s'établit. La malade est très affaiblie. Cette dyspnée continue rend sa vie très pénible, constituant un véritable blocage respiratoire. Et c'est dans cet état que la malade est adressée à l'Hôpital Bichat, dans le Service du Professeur Pasteur-Vallery-Radot. On pratique une thoracotomie antérieure, étendue à trois côtes. Une amélioration très nette suit cette intervention. L'oppression disparaît peu à peu et la malade peut reprendre ses occupations. Pendant cinq ans, jusqu'en 1941, on ne signale rien d'anormal. Tout semble rentré dans l'ordre. Les crises sont rares. La malade ne fait pas de bronchite. Mais, il y a deux ans, l'état dyspnéique réapparaît. Une bronchite s'installe qui dure

quatre à cinq mois, accompagnée d'expectoration abondante.

A ce moment, on pratique une série de 6 injections intradermiques de vaccin polyvalent, sans aucun résultat. La toux augmente en intensité; l'expectoration est continuelle jour et nuit. A la suite d'un traitement médical, l'asthme s'améliore un peu, mais bronchite et expectoration persistent. On institue une nouvelle série de vaccin polyvalent sous-cutané et la malade est revue ensuite. Dès la huitième piqûre, son état est très amélioré. L'oppression permanente et les crises ont diminué; l'expectoration a complètement disparu, ainsi que la toux.

L'examen clinique montre, à l'inspection, les cicatrices de l'intervention, un tympanisme des deux champs pulmonaires à l'auscultation, des râles de bronchite disséminés aux deux bases. T. A. = 10/6.

La radiographie montre une image de sclérose bronchique assez importante.

En conclusion : on se trouve en présence d'une malade ayant un asthme ancien, qui n'a cédé à aucun traitement médical, et dont la durée et l'intensité ont été telles qu'une thoracotomie s'est imposée. Après une amélioration qui s'est prolongée cinq ans, des bronchites se succèdent, accompagnées d'expectoration particulièrement abondante, rendant très pénible la vie de la malade.

Le vaccin polyvalent a donné une amélioration très nette dès la huitième piqûre. L'expectoration et la toux ont disparu complètement.

Les crises d'asthme sont beaucoup moins fréquentes.

Il est à noter que c'est seulement la seconde série

d'injections qui a entraîné une amélioration importante.

OBSERVATION II

M. M. A..., âgé de 53 ans, gazé en 1917 avec du phosgène, présente des crises d'asthme nombreuses, légères et fugaces.

Il y a une dizaine d'années, des bronchites à répétition viennent compliquer ces crises d'asthme. Elles sont très rapprochées, survenant surtout l'hiver et à la saison humide. Il y a sept ans, en 1936, les crises d'asthme atteignent une forte intensité. Un traitement iodé et une cure climatique améliorent le malade. Tout rentre dans l'ordre pendant deux ans. Au cours de l'hiver 1938, une nouvelle bronchite se déclare, qui dure jusqu'au printemps. En 1939, les crises réapparaissent. La bronchite est permanente; une expectoration muco-purulente très abondante et continuelle rend la vie très pénible. Malgré tous les traitements entrepris, son état ne s'améliore pas. Les crises d'asthme sont très rapprochées. L'éphédrine n'a plus d'action. L'expectoration est très abondante.

Une série de piqûres intra-veineuses de Novocaïne améliore légèrement l'asthme, mais expectoration et toux persistent.

Au mois de mai 1943, on commence une série de dix-huit injections de vaccin polyvalent. Les huit premières intra-dermiques, les suivantes sous-cutanées.

Dès la huitième piqûre, on note une amélioration très nette. Le malade, qui exerce la profession d'avocat, ne pouvait parler, auparavant, pendant plus d'une

heure. A dater de ce moment, il peut tenir une plaidoirie pendant deux heures et demie. Son état général s'est amélioré. Son poids a augmenté de trois kilogs et, fait important, la toux a disparu. Les expectorations sont devenues rares, ne présentent plus leur caractère de muco-purulence. Elles sont spumeuses et aérées et ne subsistent que le matin au réveil. Les crises d'asthme elles-mêmes, quoique persistant toujours, ont diminué d'intensité. Le malade est complètement transformé et a pu reprendre une vie absolument normale.

L'examen clinique révèle un thorax légèrement emphysémateux. Du côté nasal, il existe une déviation de la cloison, à gauche. Nous conseillons au malade de se faire opérer, cette lésion pouvant être un des facteurs provoquant les crises d'asthme.

La radio met en évidence une sclérose pulmonaire bi-latérale importante, surtout aux deux bases.

Le malade vient nous revoir, afin que l'on institue, à l'entrée de l'hiver, une nouvelle série de vaccin polyvalent, à titre préventif, et afin de faire disparaître complètement son expectoration.

OBSERVATION III

Mme Gui..., âgée de 60 ans, est asthmatique depuis l'âge de 20 ans. Les crises sont continuelles, avec quelques arrêts durant les cures climatiques. Elles semblent être déterminées par le séjour dans certaines régions, telle que la Bresse, et par les premiers froids de l'hiver. A cette époque de l'année, surviennent des bronchites qui durent jusqu'en mars de l'année sui-

vante. Les expectorations muco-purulentes sont très nombreuses. La malade a subi de nombreux traitements médicaux et des cures climatiques, qui n'ont amené que des améliorations passagères.

Admise à l'Hôpital Bichat en 1941, dans le Service du Professeur Pasteur-Vallery-Radot, la malade y a subi une série de six injections intra-dermiques de vaccin polyvalent. Cette cure vaccinale amène une amélioration notable. Pour la première fois, elle ne présente aucune bronchite au cours de l'hiver qui suit. Les expectorations ont presque complètement disparu et, malgré deux épisodes grippaux qui obligent la malade à s'aliter pendant une semaine, on ne signale aucune complication pulmonaire. Elle suit, en mars 1942, un traitement médical, qui améliore ses crises d'asthme en intensité et en nombre. Fin 1942, elle retourne à l'Hôpital Bichat, où l'on pratique une nouvelle série de six piqûres intra-dermiques de vaccin polyvalent.

Dans les mois qui suivent, la malade n'a pas vu réapparaître les bronchites et l'expectoration est toujours complètement tarie. Son asthme, malgré la persistance de quelques crises, ne l'empêche nullement de mener une vie normale.

A l'examen clinique, nous avons noté des signes d'emphysème pulmonaire, tels que sibillance et râles de bronchite aux deux bases.

La radiographie montre un état de sclérose bilatérale fortement prononcée.

En résumé, nous sommes en présence d'une malade, asthmatique depuis plus de quarante ans, ayant fait, jusque-là, du mois d'août au mois d'avril de chaque année, des bronchites à répétitions avec expectorations

muco-purulentes rendant la vie très pénible. La vaccination polyvalente a provoqué une disparition totale de toute bronchite et expectoration durant les hivers qui ont suivi. Les crises d'asthme, qui avaient également disparu aussitôt après le traitement, se sont à nouveau manifestées par la suite; elles étaient cependant très atténuées.

OBSERVATION IV

M. H. A..., âgé de 30 ans, a toujours eu, depuis son enfance, des crises d'asthme s'accompagnant tous les hivers de bronchites traînantes. On ne note, chez lui, aucune sensibilité particulière, alimentaire ou autre. Il existe un état d'oppression continue sur lequel viennent se greffer des crises, qui sont provoquées par le moindre effort.

Depuis un an, est apparue une bronchite avec expectoration muco-purulente abondante accompagnée d'une aggravation des crises d'asthme. Divers traitements de cet asthme ont été entrepris. On a noté une amélioration des crises, qui sont moins nombreuses et dont l'intensité a diminué. Mais la bronchite a continué comme par le passé, ainsi que les expectorations, qui rendent la vie très pénible.

On commence une série d'injections sous-cutanées de vaccin polyvalent. A partir de la dixième piqûre, on constate la disparition à peu près complète des expectorations, qui se réduisent à deux ou trois crachats le matin au réveil. Une amélioration très nette des crises d'asthme a suivi.

Le malade a été revu à plusieurs reprises depuis un an. Aucun fait nouveau n'est à signaler.

L'examen clinique permet de noter des râles disséminés de bronchite aux bases. L'examen radiologique montre une sclérose pulmonaire légère et bilatérale.

OBSERVATION V

Il s'agit d'un jeune homme, B..., âgé de 15 ans. Des crises d'asthme, très fortes d'emblée, sont apparues, aux dires du malade, après le traitement sérothérapique d'une diphtérie survenue à l'âge de deux ans et demi. Pleurésie à 4 ans. Les crises d'asthme sont calmées par différents traitements médicaux, ainsi que par des cures climatiques au Mont Dore. Le malade présente, en outre, des crises d'épilepsie qui sont traitées par le Gardénal. On a noté que, pendant les crises barbituriques déclanchées par le traitement, les crises d'asthme disparaissent complètement. Les causes provocatrices de l'asthme semblaient être principalement le froid, le soufre des allumettes et la fumée.

A l'âge de 12 ans, à l'occasion d'une déviation de cloison traumatique, avec sinusite frontale consécutive, les crises d'asthme réapparaissent. Elles sont nombreuses et leur intensité est accrue.

Il y a trois ans, le malade fait une bronchite. Il a de nombreuses quintes de toux pendant la journée, ce qui rend sa vie très pénible et l'oblige à rester couché pendant l'hiver.

Il est à noter que le malade n'expectore pas mais, jour et nuit, il a une toux grasse qui ne ramène aucun crachat.

En février, il est adressé à l'Hôpital Bichat dans le Service du Professeur Pasteur-Vallery-Radot, où l'on institue un traitement par le vaccin polyvalent. On fait six injections intra-dermiques. On constate immédiatement une très grosse amélioration, qui se traduit par une disparition complète de la bronchite, de l'oppression et des crises d'asthme. Le malade a repris sa vie normale et fait du sport.

A l'examen clinique, on se trouve en présence d'un jeune homme de forte constitution, présentant aux deux bases pulmonaires des râles de bronchite. La radio ne révèle rien d'anormal.

Nous revoyons le malade deux ans après. Il vient de faire une cure climatique. Il présente une grosse bronchite.

Nous allons compléter son traitement en lui faisant subir une nouvelle cure vaccinale à l'entrée de l'hiver.

OBSERVATION VI

M. Lav..., âgé de 35 ans, chauffeur de locomotive. Les crises d'asthme sont apparues il y a un an et demi, à la suite d'une forte sinusite frontale ayant nécessité des ponctions. Il est très sensible au froid, à la poussière des machines, à la fumée, de même qu'aux haricots et aux œufs. Le malade a eu jusqu'à vingt crises dans la journée.

Depuis son enfance, il a des bronchites tous les hivers. L'apparition des crises d'asthme les a intensifiées et en a allongé la durée. Les expectorations muco-puru-

lentes sont très nombreuses et lui rendent la vie très pénible. Il nous est adressé et nous entreprenons immédiatement un traitement par le vaccin polyvalent. On fait six injections intra-dermiques.

À la fin de ce traitement, on a pu constater une disparition complète de l'oppression qui, auparavant, était permanente et une diminution des expectorations et des signes de bronchite.

Le malade, qui avait maigri, reprend du poids depuis que la cure vaccinale a été entreprise. À l'auscultation, on note de l'emphysème pulmonaire et des râles de bronchite aux deux bases. La radiographie montre une sclérose pulmonaire importante.

En résumé, ce malade présente un asthme qui est venu se greffer sur un état de bronchite chronique existant depuis l'enfance. La vaccination polyvalente a entraîné la disparition des phénomènes de bronchite et une atténuation des crises d'asthme.

OBSERVATION VII

M. Syr..., âgé de 35 ans. Le début de l'asthme remonte à octobre 1941. Le malade, ayant subi une intervention chirurgicale, l'anesthésie à l'éther aurait provoqué une congestion pulmonaire et les premières crises seraient survenues en janvier 1942. Il faut noter qu'il était, jusqu'alors, sujet aux bronchites tous les hivers et que dès l'apparition des crises d'asthme, les bronchites sont devenues plus intenses, les expectorations nombreuses et muco-purulentes.

Le malade nous est adressé. On pratique succes-

sivement deux séries d'injections intra-dermiques de vaccin polyvalent.

On constate immédiatement la disparition de la muco-purulence des expectorations et une atténuation des crises d'asthme. Le malade est revu cinq mois après la fin de son traitement. L'amélioration persiste toujours. L'examen clinique ne révèle rien d'anormal. La radio montre des ganglions hilaires importants, sans sclérose pulmonaire.

OBSERVATION VIII

M. Vic..., qui, depuis une dizaine d'années, faisait des bronchites tous les hivers, a eu ses premières crises d'asthme il y a deux ans. Les crises apparaissent surtout la nuit. L'asthme et les bronchites durent chaque année du mois de décembre au mois de mars. L'expectoration muco-purulente, intense pendant l'hiver, persiste l'été. Elle est à la fois diurne et nocturne. Quoique les examens bactériologique et radiologique n'aient rien révélé d'anormal, ce malade est soigné pour asthme et tuberculose possible... Le traitement a consisté en cures de repos et suralimentation. Il nous a été adressé, il y a huit mois, et nous avons entrepris une cure de vaccin polyvalent. A la douzième injection, on constate la disparition complète des expectorations et des crises d'asthme. Toutefois, il persiste de la dyspnée d'effort.

L'examen clinique est négatif. On note seulement une déviation de la cloison. Nous conseillons au malade de se faire opérer.

Ce cas est à rapprocher du précédent. Les crises

d'asthme sont venues se greffer sur un état bronchitique permanent, existant antérieurement, et la cure vaccinale a amené la disparition totale des troubles.

Ce malade sera à suivre et nous nous proposons, à l'entrée de l'hiver, de lui faire subir une nouvelle série de vaccin, afin que l'amélioration persiste.

OBSERVATION IX

M. Mar..., âgé de 46 ans, a été gazé en 1914. Depuis cette date, des bronchites surviennent, qui durent tout l'hiver et, à la suite d'un épisode grippal, en 1927, les premières crises d'asthme se manifestent.

Au début, les crises sont légères, peu intenses, provoquées surtout par la pluie et le froid. Elles ne cessent d'aller en s'aggravant. Hospitalisé en 1929 pendant 4 mois, on lui fait subir divers traitements (auto-hémothérapie, belladone, rayons X, etc...). Après correction d'une déviation de la cloison, l'asthme s'améliore et les bronchites diminuent d'intensité. Jusqu'en 1940, le malade peut mener une vie sensiblement normale.

Prisonnier de guerre en 1940, les crises réapparaissent à son retour de captivité. La bronchite est intense et dure tout l'hiver. L'expectoration est muco-purulente.

Il nous est adressé il y a un an. On pratique une série de 12 injections sous-cutanées de vaccin polyvalent. Au niveau des piqûres, dans la fosse sus-épineuse gauche, il se forme un abcès avec suppuration importante, qui évolue lentement vers la guérison. On ne

constate aucune amélioration. Il est à noter qu'au moment où le malade a subi la vaccination, il revenait de captivité. Il accusait un amaigrissement considérable (28 kilogs) et présentait des accidents de dysenterie bacillaire.

L'examen clinique montre un malade amaigri, très déshydraté, emphysémateux. On note quelques râles de bronchite aux bases. La radio montre une sclérose bronchique bilatérale marquée.

En résumé, chez ce malade, le traitement vaccinal semblait particulièrement indiqué et n'a, cependant, apporté aucune amélioration. Cet échec semble devoir être attribué, tout au moins pour une part, à la déficience physique que présentait le malade.

OBSERVATION X

M. Déh..., âgé de 29 ans, qui a fait de fréquentes bronchites au cours de son enfance, présente les premières crises d'asthme en 1939-1940, au cours d'une bronchite qui dure plusieurs mois, et qui s'accompagne d'expectorations muco-purulentes importantes, surtout nocturnes, et d'un état dyspnéique permanent.

Prisonnier de guerre, les crises augmentent en nombre et en intensité, rendant la vie du malade très pénible.

Tous les traitements médicaux essayés, sérum de Heckel, Evatmine, Ephédrine, etc..., ont été inefficaces.

On entreprend, il y a un an, un traitement par une série de dix-huit injections de vaccin polyvalent. Une

amélioration passagère se fait sentir pendant la durée du traitement mais, dès que celui-ci est terminé, bronchite et crises d'asthme reprennent avec une intensité accrue.

A l'examen clinique, on note des râles sibillants. La radio montre des sommets et des champs perméables.

L'examen oto-rhino-laryngologique montre une déviation importante de la cloison, à droite, pour laquelle une intervention a déjà été faite. La muqueuse nasale est rouge, hypertrophiée. Le malade se plaint d'être constamment « enrhumé ».

En résumé, échec complet de la vaccinothérapie, chez un malade présentant un facteur bronchitique important.

La déviation de la cloison, l'état de la muqueuse nasale, peuvent expliquer cet échec.

OBSERVATION XI

M. Mar..., âgé de 31 ans.

Le début des crises d'asthme remonte à l'âge de 18 ans. Les crises, assez légères au début, semblent déterminées par les variations de température, auxquelles le malade est très sensible. L'« asthme sec » se prolonge jusqu'à 28 ans, sans complications bronchitiques. A ce moment, apparaît un asthme intriqué avec bronchites à répétitions se prolongeant tout l'hiver.

L'expectoration muco-purulente est importante, entraînant un état d'oppression continuelle très gênante.

Il a subi plusieurs traitements : séances de radio-

thérapie, Ephédrine, Evatmine, qui n'ont apporté aucune amélioration.

Une série de dix-huit injections de vaccin polyvalent entraîne la disparition complète de l'expectoration.

Les signes de bronchite disparaissent également, mais l'asthme n'est pas amélioré.

L'examen clinique montre que les deux champs pulmonaires sont libres et respirent bien.

L'examen oto-rhino-laryngologique permet de constater l'existence d'une déviation de la cloison et d'une rhinite hypertrophique bilatérale (le malade a, d'ailleurs, subi plusieurs cautérisations des cornets).

En résumé, la vaccinothérapie nous semble avoir donné des résultats intéressants dans ce cas d'asthme intriqué.

Les crises d'asthme elles-mêmes n'ont pas été améliorées, mais tous les phénomènes de bronchite ont régressé, ce qui permet au malade de reprendre une vie presque normale.

OBSERVATION XII

M. Men..., âgé de 49 ans.

Il y a trois ans, les crises d'asthme débutent après une grosse angine, accompagnée d'un syndrome infectieux très marqué. Au début, les crises sont assez légères et fugaces, sans dyspnée permanente. Le malade est sensible au froid, à l'humidité, ainsi qu'à certains médicaments tels que l'acide acétyl-salicylique. Il a remarqué qu'après avoir absorbé ce médicament, pour calmer une céphalée, de fortes crises d'asthme se dé-

clanchent. Il y a deux ans, une bronchite s'établit, durant tout l'hiver, avec expectorations muco-purulentes importantes, surtout nocturnes.

Jusque là, il a subi de nombreux traitements médicaux et des cures climatiques au Mont Dore, sans résultat.

La radiothérapie, seule, a entraîné une amélioration passagère.

Nous pratiquons une série de dix-huit injections de vaccin polyvalent. Nous avons seulement noté une légère diminution de la muco-purulence de l'expectoration, mais aucune amélioration des crises d'asthme.

L'examen clinique ne révèle rien de notable, sauf quelques sibilances aux deux bases pulmonaires.

La radio est négative.

En résumé, chez ce malade, qui présente un asthme intriqué de date récente, nous n'avons noté qu'une amélioration insignifiante avec la vaccinothérapie.

OBSERVATION XIII

Mme Met..., âgée de 40 ans, a présenté ses premières crises d'asthme à l'âge de 16 ans.

La malade appartient à une famille d'asthmatiques : ses grands-parents, son père, ses sœurs, sont asthmatiques. Tous les hivers, des bronchites surviennent dès les premiers froids et durent jusqu'au mois de mai de l'année suivante. L'expectoration est muco-purulente, nocturne aussi bien que diurne.

Pendant ces périodes, l'oppression continue oblige la malade à cesser son travail.

On signale des crachats hémoptoïques, mais tous les examens cliniques, bactériologiques et radiologiques pratiqués n'ont révélé, à aucun moment, de lésions de tuberculose évolutive.

Elle a subi de nombreux traitements pour l'asthme : rayons X, Evatmine, sérum de Heckel, vaccin de Minnet, etc... Nous instituons une série de dix-huit injections de vaccin polyvalent. Après la cure, il nous est permis de noter une diminution notable de l'expectoration et la disparition complète des phénomènes de bronchite.

La malade signale, en outre, qu'elle n'a plus de crises d'asthme durant la nuit.

L'examen clinique montre quelques râles de bronchite aux deux bases.

La radiographie indique quelques travées scléreuses bilatérales.

En conclusion, cette malade présente des crises d'asthme depuis l'enfance, sur lesquelles sont venues se greffer des bronchites à répétition, rendant la vie pénible et l'empêchant de vaquer à ses occupations habituelles.

Chez elle, la cure vaccinale a entraîné la disparition presque complète de la bronchite et, secondairement, une diminution notable des crises d'asthme.

OBSERVATION XIX

Mlle L. M..., âgée de 20 ans, présente un asthme dont le début remonte aux premiers mois de sa vie. Un eczéma a précédé les crises d'asthme et ces deux affec-

tions se sont manifestées alternativement : l'apparition des poussées eczémateuses coïncidant avec la diminution d'intensité des crises d'asthme et, réciproquement, celle-ci s'installant à la fin des poussées d'eczéma.

Il en est ainsi jusqu'à l'âge de deux ans.

Ensuite, l'eczéma s'atténue pour ne réapparaître qu'à des intervalles de temps très éloignés. Une oppression permanente, s'accompagnant de bronchite, s'établit et dure jusqu'à aujourd'hui. Cette malade est très nettement sensibilisée au poil de chat, aux poussières, à quelques odeurs, aux aliments contenant de la caséine, aux fromages fermentés.

Depuis vingt ans, elle traîne d'hôpitaux en cliniques et elle a subi divers traitements : sérum de Heckel, Evatmine, Belladone, Infiltrations du ganglion stellaire, Novocaïne intra-veineuse, ondes courtes, etc..., toutefois, on ne lui a pas fait de rayons X.

L'extrême fréquence de ses crises d'asthme et de ses bronchites a provoqué, à la longue, l'apparition de signes de défaillance cardiaque, que l'on a dû traiter avec : Digitaline, Ouabaïne, Aminophylline, etc...

L'évolution, lente et progressive, amène une diminution considérable de la fonction respiratoire : « elle n'atteint jamais le bout de son inspiration », dit-elle.

Il y a deux ans, une section des quatre premiers cartilages costaux fut tentée, n'entraînant aucune amélioration. A cette époque, on pratique une cure de vaccin polyvalent et, devant l'amélioration obtenue, le médecin traitant fait, successivement, cinq séries d'injections.

Aujourd'hui, nous voyons la malade. Elle est très nettement améliorée. Elle semble revivre,

Les expectorations ont beaucoup diminué. Les crises d'asthme elles-mêmes, depuis six mois, ont presque complètement disparu. L'état d'oppression continue existe cependant encore, mais il est très atténué.

À l'examen, on remarque le facies pâle, anxieux, avec une cyanose des pommettes très marquée et des lèvres légèrement violacées. Aux dires de l'entourage, cet aspect est beaucoup moins prononcé depuis que la malade a subi les cures vaccinales.

À l'inspection du thorax, celui-ci est légèrement déformé au niveau des cicatrices opératoires; il est de type emphysémateux.

La percussion révèle un tympanisme dans les deux champs et l'auscultation, des râles humides de bronchite dans les deux hémithorax, sur toute leur hauteur. L'auscultation du cœur ne révèle rien d'anormal. Un électrocardiogramme est négatif.

La bronchoscopie révèle une muqueuse rouge, hyperhémie, sans lésions particulières.

La radiographie montre des lésions de sclérose bronchique bilatérale importantes.

En conclusion, nous sommes en présence d'une jeune malade qui, depuis sa naissance jusqu'à l'âge de 20 ans, a présenté de façon permanente des bronchites et des crises d'asthme empêchant toute activité.

Aucun des traitements médicaux entrepris n'a donné de résultats. Seules, les cures de vaccin polyvalent ont entraîné une amélioration profonde, en faisant disparaître les bronchites et les crises d'asthme de façon presque totale. Il ne persiste qu'un état d'oppression.

C'est là, croyons-nous, un résultat remarquable

car, pour la première fois depuis son enfance, cette malade peut mener une vie presque normale.

En reprenant toutes ces observations, nous constatons que, le plus souvent, nous avons obtenu une amélioration, sauf dans deux cas où le traitement par notre vaccin semble bien ne pas avoir modifié l'état du malade. Dans les cas où tous les troubles ont disparu, nous pourrions parler de guérison, lorsqu'un intervalle de temps suffisant se sera écoulé depuis le traitement.

Etudes des résultats cliniques et indications du Vaccin polyvalent

Pasteur-Vallery-Radot, Nitti et Blamoutier, au cours de publications récentes, ont précisé les indications du vaccin polyvalent CCB (contre complications bronchitiques).

Les observations que nous avons présentées, ont déjà permis de remarquer la catégorie, bien délimitée, d'asthmatiques auxquels s'adresse la cure vaccinale : *il s'agit, avant tout, de bronchitiques*, malades ayant présenté tous les hivers et, souvent, pendant plusieurs mois de l'année, des bronchites accompagnées d'une expectoration épaisse muco-purulente, aussi bien diurne que nocturne.

A un moment donné, la crise d'asthme vient se greffer sur un état d'oppression continue. Elle débute à l'occasion d'un épisode grippal passager, au cours d'affections des voies respiratoires : déviation de cloison par exemple, ou survient à la suite d'une maladie infectieuse, parfois même aucune cause provocatrice ne peut être déterminée.

D'autres malades présentent le tableau classique de l'asthme intriqué décrit par Bezançon et Jong. Ce sont d'anciens asthmatiques chez lesquels une dyspnée

permanente s'établit peu à peu, des bronchites à répétition surviennent, accompagnées d'une expectoration souvent abondante. La vie de ces malades devient très pénible et ils doivent cesser toute activité.

Bronchite et asthme évoluent en même temps et peuvent parfois réaliser un véritable « blocage respiratoire », comme il nous a été permis de le constater chez deux de nos malades (obs. I et XIV). Cet état ne peut être soulagé que par des sections costales.

C'est à de tels malades, bronchitiques avant tout, que doit s'adresser la vaccination polyvalente.

Nous insistons sur ce fait que le vaccin doit s'appliquer, exclusivement, aux malades présentant des signes de bronchite. Il ne donne absolument aucun résultat dans les asthmes « secs », les asthmes allergiques ou le coryza spasmodique. L'employer dans ces cas ne servirait qu'à discréditer une méthode thérapeutique qui, dans le cadre des indications précises que nous donnons, peut apporter un réel soulagement aux malades.

L'action du vaccin sur la crise d'asthme elle-même semble donc secondaire.

Le plus souvent, chez un malade ayant un asthme sur lequel sont venues se greffer des bronchites, les crises diminueront en fréquence et en intensité lorsque la toux et l'expectoration auront disparu à la suite du traitement. C'est ainsi que, chez certains de nos malades, nous avons vu l'asthme disparaître ou s'amender au cours de la vaccinothérapie. Les crises ont pu réapparaître parfois et, dans deux cas, elles se sont manifestées avec autant d'intensité qu'avant le traitement. Mais, dans 12 de nos observations sur les 13 présentées, la bronchite existante s'est améliorée ou a disparu. C'est

là un résultat qui mérite d'être souligné et qui a permis à beaucoup de nos malades de reprendre une vie normale.

L'action du vaccin est difficile à préciser. Au début de ce travail, nous avons dit que cette action était sûrement spécifique en tant que vaccin anti-bronchitique, mais qu'il existait peut-être aussi une autre action, non spécifique, due au choc protéinique.

Certains de nos malades, après une cure vaccinale, ont des rechutes, à l'occasion d'un épisode grippal ou de quelque autre infection. Aussi, croyons-nous qu'il est indiqué de faire préventivement, au début de l'hiver, chez des malades déjà traités, une nouvelle série d'injections de vaccin polyvalent et de prévenir ainsi le retour possible d'une bronchite, dès les premiers froids.

Le vaccin polyvalent ne constitue donc pas la thérapeutique de l'asthme proprement dit, mais bien celle de la bronchite concomitante. On ne doit donc pas abandonner tout autre moyen de combattre les crises. Le vaccin semble, au contraire, préparer le terrain à une thérapeutique anti-asthmatique. Quand les bronchites ont disparu, que l'expectoration est tarie, le malade se présente alors à nous, réunissant toutes les conditions favorables pour subir son nouveau traitement.

Il sera bon de faire au moins une série complète de dix-huit injections avant de conclure sur l'efficacité du traitement dans chaque cas particulier. En effet, dans notre observation I, le traitement est interrompu au bout de six injections et, au cours d'une deuxième série, l'amélioration se manifeste dès la huitième injection. On est en droit de penser que cette amélioration aurait pu

se produire vers la fin de la première série si celle-ci avait été poursuivie jusqu'à la fin.

Nous pensons même qu'on ne devra renoncer à la vaccinothérapie qu'après une deuxième série complète, faite quelques semaines après la première série de dix-huit injections, lorsque celle-ci n'aura pas donné de résultats satisfaisants.

D'après Pasteur-Vallery-Radot, une étude de l'action spécifique du vaccin sur les bronchites en général serait intéressante, la flore de la bronchite de l'asthmatique ne pouvant être différenciée de celle des autres bronchites chroniques.

Quand nous avons affaire à un asthmatique récent, en pleine poussée bronchitique, nous injectons de petites doses, répétées et croissantes, de vaccin polyvalent par voie intradermique.

Pasteur-Vallery-Radot, Blamoutier et Nitti préconisent les injections intradermiques.

Ces injections sont tri-, puis bi-hebdomadaires. On commence par 0,1 cc. et on augmente de 0,1 à 0,2 cc. par injection, suivant les réactions locales et générales que peut présenter le malade. Lorsqu'on arrive à 0,5 cc. et au-dessus, ces injections se font en deux endroits différents. Au-dessus de 1 cc., les injections sont mixtes : intra-dermiques et hypodermiques. On ne dépasse pas 1 cc. 1/2. Une vingtaine d'injections sont pratiquées et, suivant les résultats obtenus, des séries de 10 à 15 injections sont répétées, en partant toujours de la dose initiale de 0,1 cc.

Deux séries d'injections suffisent généralement.

Une cure préventive, au début de l'automne, est recommandable.

Chez de vieux asthmatiques bronchitiques, ayant des scléroses bilatérales bronchitiques anciennes, on injecte au malade, par voie hypodermique, deux fois par semaine et en augmentant chaque fois de $1/4$ de cc., les doses suivantes : $1/4$ de cc.; $1/2$ cc.; $3/4$ de cc.; 1 cc.; 1 cc. $1/4$; 1 cc. $1/2$; 1 cc. $3/4$; 2 cc. On continue à injecter 2 cc. jusqu'à la fin de la série, qui comporte dix-huit injections.

Si les résultats ne sont pas satisfaisants, on peut recommencer une nouvelle série d'injections.

Signalons que, chez les asthmatiques récents, qui supporteraient mal les injections intra-dermiques, on peut les faire sous-cutanées. La série complète comporte alors dix-huit injections, faites comme il est indiqué plus haut.

Dans le courant du mois d'octobre, avant l'apparition des premiers froids, on pratiquera, préventivement, une série d'injections de vaccin. Ces injections intra-dermiques ou hypodermiques, seront faites dans les régions sus- ou sous-épineuses, en des points différents.

Nous conseillons de faire les injections hypodermiques de vaccin polyvalent dans la fosse sous-épineuse, les réactions locales, en particulier les adénopathies consécutives à l'injection, étant plus fréquentes dans la région sus-épineuse.

Les réactions dues au vaccin sont en général peu importantes. Localement, petites réactions inflammatoires avec, parfois, le soir, température légère ne dépassant pas 38° . Si une dose de vaccin produit une

réaction d'ordre général, on devra renouveler cette dose jusqu'au moment où celle-ci sera bien tolérée.

En terminant ce chapitre, nous insisterons sur le fait que le vaccin polyvalent permet de lutter contre les complications bronchitiques et non pas contre l'asthme. C'est seulement en respectant cette règle essentielle qu'il pourra être employé avec le maximum d'efficacité.

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons remarqué tout d'abord que la flore microbienne des asthmatiques est identique à celle qu'on rencontre chez les bronchitiques chroniques. Les germes prédominants de cette flore sont : le Streptocoque hémolytique, le Streptocoque viridans et les Pseudo-Méningocoques. De plus, on y rencontre fréquemment le Pneumocoque.

C'est avec ces germes qu'a été préparé, sous forme de stock-vaccin, le vaccin que nous avons utilisé.

La classification des Pseudo-Méningocoques est encore discutée. Néanmoins, ces germes présentent des caractères suffisamment nets pour qu'on puisse considérer qu'ils constituent un groupe bien déterminé. Leur fréquence dans l'expectoration des asthmatiques et des bronchitiques chroniques, le choix des souches ayant des caractères correspondant aux variétés décrites, justifient pleinement leur utilisation dans la préparation du vaccin.

Les malades dont nous présentons les observations sont venus consulter pour une gêne respiratoire allant de la simple dyspnée à la crise d'asthme typique, accompagnée de troubles bronchitiques importants.

Les observations présentées au cours de ce travail permettent de considérer l'action thérapeutique du vac-

cin sous trois aspects différents : curative, adjuvante ou préventive.

Dans le premier cas, les malades présentent au premier plan des phénomènes bronchitiques très importants se manifestant par de la toux, une expectoration muco-purulente, aussi bien diurne que nocturne et un état de dyspnée permanente sur lequel viennent s'intriquer les crises d'asthme. Cet ensemble peut réaliser, parfois, un véritable blocage respiratoire, comme il nous a été permis de le noter dans deux de nos observations.

L'action du vaccin polyvalent est particulièrement efficace dans de tels cas. En effet, ce vaccin doit être considéré comme antibronchitique avant tout. Très souvent, après une ou deux séries d'injections, les phénomènes bronchitiques se calment peu à peu et, concurremment, les crises d'asthme disparaissent. Le malade est réellement transformé et peut reprendre ses occupations habituelles, qu'il avait été obligé d'interrompre jusque-là.

Nous ne saurions trop insister sur le fait que la bronchite est ici le principal élément et c'est pour cela que le vaccin agit avec le maximum d'efficacité.

Dans une seconde catégorie de malades, nous avons noté une épine irritative bronchique, mais beaucoup moins nette que dans le cas précédent. L'action de la vaccination polyvalente sera toujours efficace, mais seulement contre le facteur bronchitique. Les crises d'asthme peuvent être atténuées, mais on ne notera pas toujours leur complète disparition. A ce stade, le malade se présente à nous, réalisant un terrain favorable pour appliquer d'autres méthodes de traitement anti-asthmatique : radiothérapie, par exemple.

Le vaccin consitue ainsi une thérapeutique adjuvante.

Enfin, nous conseillons d'appliquer à ces deux catégories de malade, à l'automne, avant l'apparition des premiers froids, une nouvelle cure vaccinale, à titre préventif, afin d'éviter les complications bronchitiques qui pourraient survenir au cours de l'hiver.

Avec Pasteur-Vallery-Radot, Blamoutier et Nitti, nous pouvons aussi conclure que le vaccin pourra trouver encore un champ d'applications thérapeutiques très vastes dans tous les cas de bronchite chronique ne s'accompagnant pas de lésions anatomiques trop étendues : sclérose par exemple.

Le vaccin polyvalent C. C. B. (contre complications bronchitiques), dans le cadre des indications précises que nous avons données, est un moyen thérapeutique souvent très efficace.

Vu : *Le Doyen*,
BAUDOUIN.

Vu : *Le Président de Thèse*,
Prof. VALLERY-RADOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
GIDEL.

Bibliographie

- AMEUILLE et BORDET. — L'Asthme (Traité de Path. Méd. et de Thér. Appliquée, T. II, Appareil Respiratoire, p. 3, Maloine, 1922).
- Asthme (I') (Congrès du Mont Dore, juin 1932. Masson, 1932).
- Asthma Bronchiale (Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten Münschen, 1933).
- BARCOCK (R. M.). — Autogenous vaccines in the treatment of Bronchitis and Asthma (Miss. Wal. Med. Ass. in journal of Amer. Med. Ass., 1915, p. 194, 2 T., 65-2).
- BAERTHLEIN (K.). — Die Vakzinetherapie des Bronchialasthmas (Centralbl. für Bakteriologie und Parasitenkunde, n° 164, 1927, p. 177).
- BERGER (W.) und HANSEN. — Klinische Studien über Allergische Krankheiten (Deutsche Arch. für Klin. Med. 1932, p. 463).
- BEZANCON et DE JONG. — L'Asthme (Maladies de l'Appareil respiratoire. Précis Médicaux, Masson, 1931, p. 190).
- BEZANCON et DE JONG. — Asthme et sclérose pulmonaire. L'asthme intriqué (Presse médicale, 8 décembre 1920, p. 885).
- BEZANCON et DE JONG. — Traité de l'examen des crachats, Masson 1913.
- BIEHLER (M. de). — Le traitement de l'asthme par l'entéro-antigène du Prof. Danysz (Arch. de méd. des enfants, 1923, p. 682).
- BORDET (J.). — Cours de l'Institut Pasteur, 1935.
- BOURGES et JOBARD. — Quelques affections pulmonaires aiguës et chroniques traitées avec succès par la Vaccinothérapie (Soc. méd. des Hôp., 27 octobre 1922).
- BRANHAM (S. E.). — New meningococcus-like organism (Neisseria flavescens n. sp.) form epidemic meningitis (Publ. Health Dép 45. 845-849),

- BRUNERYE. — Traitement de l'asthme par la vaccinothérapie (Thèse de Lille, 1921-1922).
- BROWN (A.). — The Diagnosis cutaneous reaction in allergy Comparison of the intradermal method (Cooke) and the scratch method (Schloss) (Journ. of Immunology, mars 1922, p. 97, T. 2).
- BROWN (G. T.). — Bacterial Vaccines in asthma (Amer. Journ. Med. Sc., 1926, Philadelphia, p. 94).
- BROWN (W. L.). — Discussion on the treatment of asthma (British Med. Journ., 1925, p. 367).
- BROWN (L.). — Treatment of asthma by autogenous Streptococcal vaccines (British Med. Journ., 16 juillet 1921, p. 71).
- CALMETTE, BOQUET et NEGRE. — Manuel technique de microbiologie et de sérologie (Masson, 1933).
- CLAUDE (F.). — L'asthme (Maloine, 1926).
- COLLINS (J. R.). — Treatment of asthma by autogenous Streptococcal vaccines (British Med. Journ., 6 août 1921, p. 220).
- COSTANTINI (P.). — L'allergia nelle infezioni stafilococciche curate con autovaccini (Boll. Ist. Sieroterapico Milanese, octobre 1932, p. 691).
- DANYSZ (J.). — Traitement antianaphylactique de l'asthme et de certaines dermatoses et des troubles gastro-intestinaux (Presse médicale, 1918, p. 367).
- DE GENNES. — La bronchite asthmatique sans asthme (Paris médical 18 mars 1933, p. 261).
- DOBSON. — A case of asthma cured by vaccines (West London, M. J. 1916).
- DOPTER. — Action du méningocoque et des bactéries similaires sur les milieux sucrés au neutralroth (C. R. Soc. de biol., Paris, 1908).
- DOPTER. — Etude de quelques germes isolés du naso-pharynx voisins du méningocoque (C. R. Soc. de biol., Paris, 1909).
- DOPTER et PANRON. — La saturation des agglutinines et des précipitines, appliquée à la différenciation du méningocoque et des para-méningocoques (C. R. Soc. de biol., Paris, 1914, 157-159).
- DOPTER et SACQUEPEE. — Précis de bactériologie (Baillière, 1931).
- DOPTER, ANDRIEU et CROSNIER. — Les méningites cérébro-spinales dues au pseudo-méningocoques (Annales de Médecine, novembre 1934).

- ENKLAAR (W. F.) — Vaccine therapy in whooping cough (Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1926).
- ELSER (W. J.) et HUNTOON (F. M.). — Studies on meningitis (Journ. Med. Research Boston, 1909, XX, 371-541, 8 tabl.).
- FROLA. — Autovaccinoterapia nelle sindromi asmatiche (Riforma Medica, 9 janvier 1932, p. 45).
- FROSCH (H. L.). — Vaccinotherapy : « a report on three cases » (Med. Journ., a Record, 19 novembre 1924, p. 494).
- GATT (J. E.). — Streptococcal Vaccines in asthma (British Med. Journ., 1921, p. 261).
- GORDON (J.) and Mac LEOD. — Practical application of direct oxydase reaction in bacteriology (J. Path. and Bact., 1928, 31, 185).
- GALLOWAY (J. M.) et WALLACE. — Unusual Neisseria in cases of chronic bronchitis (Brit. M. J., 2, 874-875, 1932).
- GHON (A.) et PFEIFFER (H.). — Der Mikrococcus catarrhalis (B. Pfeiffer) als Krankheitserreger (Z. Klin. Med., 1902).
- HAIBE (A.). — La vaccinothérapie dans l'asthme bronchique (Bull. Acad. Royale de Belgique, 1926, p. 216).
- HAIBE (A.). — A propos du rôle antigénique des Streptococcus hémolytiques dans l'asthme bronchique (C. R. Soc. de biol., 1926, p. 1042).
- HAIBE (A.). — Effets des injections d'autovaccin sur le nombre des leucocytes et sur la formule leucocytaire des asthmatiques bronchiteux (C. R. Soc. de biol., 1926, p. 1045).
- HAIBE (A.). — Les nouveaux horizons de l'asthme (Bruxelles médical, 1928, 250).
- HAIBE (A.). — L'asthme infantile (Bulletin Acad. Roy. de Belgique, 1928, 416).
- HAIBE (A.). — Pathogénie et traitement de l'asthme bronchique (Acad. Roy. de Belgique, 1929, t. XXIV).
- HAIBE (A.). — L'asthme bronchique et son traitement (Revue belge des Sciences médicales, 1931).
- HAIBE (A.). — L'asthme à épine respiratoire d'origine microbienne (Congrès du Mont-Dore, 4-5 juin 1932, 131).
- HANUS. — Le traitement de l'asthme par les vaccins bactériens (Gaz. Méd. et Rev. d'Hyg. Soc. de Strasbourg, n. 13, p. 511).
- HENRICKSEN (S. D.). — Studies on the bacterial flora of the respiratory tract (I Kommission Hos Jacob Dybwad, 1937).

- HUTCHESON et BUDD. — A vaccine for the treatment of bronchial asthma, Report of twenty cases (Amer. Journ. Med. Soc., juin 1918, 826).
- Infection (l') et la vaccinothérapie dans l'asthme (Vie médicale, 25 novembre 1933).
- JAEGER (H.). — Ein Schlusswort zur Meningokokken (Polemik. Zentralbl. f. Bakt., 1903).
- KOESSLER (K.) and MOODY (A.). — Etiology of chronic bronchitis with special consideration of those forme associated with bronchial asthma (Chicago Soc. of Int. Med. in Journ. of Amer. Med. Ass., 1915, p. 1104).
- KOOPMANN (H.). — The asthma sputum flora (Nederl. Tijdschrift v. Genesk, mars 1924).
- LAJOIE. — Vaccinothérapie in Bronchial Asthma (Minnesota Medicine St Paul, mai 1924).
- LANDMAN (M. D.). — Vaccines in the treatment of asthma (Long Island Med. Journ. Brooklyn, 1922).
- Mc. KINNEY. — Incidence of bacteria in sputum cultures from 50 asthmatic bronchitis (J. Lab. and Cl. Med. octobre 1929).
- MINET (J.). — Traitement de l'asthme par la vaccinothérapie (Soc. méd. des Hôp. 4 février 1921, p. 106).
- MINET (J.). — Traitement des affections pulmonaires par la vaccinothérapie (Pr. Med., 13 juillet 1921).
- MINET (J.). — Traitement de l'emphysème pulmonaire et du catarrhe bronchitique par la vaccinothérapie (Soc. Med. Hôp., 15 avril 1921, p. 502).
- MINET et POREZ. — La vaccinothérapie dans l'asthme infantile (Arch. de méd. des enfants, juillet 1927, p. 399).
- MONTGOMERY et SICARD. — The treatment of bronchial asthma by vaccination with report of cases (The Amer. Journ. of the Med. Sc. juin 1917).
- NITTI (F.). — La vaccinothérapie dans l'asthme bronchique. Ses indications (Thèse de Paris 1935).
- NITTI (F.). — Les milieux vaccinés dans l'étude des Streptocoques (C. R. Soc. de biol. 21 avril 1934).
- NITTI (F.). — Sur quelques caractères et en particulier sur la lyse spontanée des Streptocoques isolés dans l'expectoration des asthmatiques et des bronchitiques chroniques (C. R. Soc. de biol., 1934).
- NITTI (F.) et BLAMOUTIER. — Le rôle de la sensibilisation microbienne dans l'asthme bronchique (Revue d'Immunologie, janvier 1936).

PASTEUR-VALLERY-RADOT. — L'anaphylaxie dans l'asthme (Congrès du Mont Dore, 4-6 juin 1932, Masson, p. 60).

PASTEUR-VALLERY-RADOT et F. CLAUDE. — L'asthme bronchique (Pratique médicale illustrée, Doin 1932).

PASTEUR-VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER. — Intradermoréaction à la peptone dans le traitement des affections anaphylactiques (Asthme, Coryza spasmodique, Rhume des foins, Soc. méd. des Hôp., 1925).

PASTEUR-VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER. — La cutiréaction dans l'asthme; le coryza spasmodique, le rhume des foins, la migraine, l'urticaire et l'eczéma. (Presse médicale, 25 mars 1925).

PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER et P. GIROUD. — Traitement de l'asthme, du coryza spasmodique et du rhume des foins par injections intradermiques d'une solution concentrée de peptones (Presse médicale, 16 décembre 1925).

PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER et CLAUDE. — Sensibilisation de l'organisme humain aux injections de peptone (Soc. de biol. 17 décembre 1927).

PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER et JUSTIN BEZANÇON. — Le coryza spasmodique équivalent de l'asthme d'après 188 observations.

PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER et NITTI. — Le rôle des germes microbiens dans l'asthme. Indications de la vaccinothérapie. (La Presse médicale, 18 mars 1936).

PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER et NITTI. — La vaccinothérapie antibronchitique dans l'asthme (Bull. Méd. février 1942).

PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER et THIROLOIX. — La toux spasmodique équivalent de l'asthme (Presse médicale, 3 novembre 1928).

PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC, Mme A. HUGO et GIROUD. — Anaphylaxie passive locale. Applications au diagnostic des états anaphylactiques (Presse médicale, 4 avril 1932).

PONDMANN (A.). — Vaccine therapy in bronchial asthma (Nederl. Tijdschr. v. geneesk. Harlem, 1926).

POUX. — Vaccinothérapie dans les affections pulmonaires chroniques (Thèse de Montpellier, 1921).

RACKEMANN (F. M.). — A clinical study of 150 cases of bronchial asthma (Boston Med. and Surg. Journ., 1918).

RACKEMANN (F. M.). — Classical classification on asthma based on review of six hundred and forty eight cases (Amer. Journ. of Med. Sc., décembre 1921).

- RACKEMANN (F. M.) and GRAHAM (L. B.). — The vaccine Treatment of asthma (Journ. of Immunology, juillet 1923).
- RACKEMANN (F. M.) and SCULLY. — Studies in asthma, use of vaccines in asthma and « colds » (New England, J. Med. août 1928).
- RICHIR. — La vaccinothérapie dans l'asthme infantile (Thèse de Lille, 1926).
- ROCERS (L.). — Treatment of asthma by autogenous Streptococcal Vaccines (British Med. Journ. 1921).
- SALIMBENI (A. T.). — Vaccins microbiens (Traité de microbiologie, tome I, Doin, 1931).
- SCHOTTMULLER. — Zur Behandlung des asthma bronchiale um Anfall (Deutsche Medizin Woche, 3 novembre 1922).
- SEDALLIAN (P.). — Etudes sur les Streptocoques hémolytiques pathogènes pour l'homme (Thèse de Lyon, 1925).
- SEDALLIAN et NAUSSAC. — Milieu pour les cultures liquides de Méningocoques (C. R. Soc. de biol., 1932).
- STOR VAN LEEUWEN and VAREKAMP. — On the tuberculon treatment of bronchial asthma and hay fever (Lancet 31 décembre 1921).
- STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP. — Neure Erfahrungen über Diagnosis und Therapie von Neberempfindlichkeitskrankheiten (Allergische Krankheiten) (Zeitschr. f. Imm. Forsch., 22 juin 1923).
- STORM VAN LEEUWEN, VAN BIEN und VAREKAMP und KREMER. — Über die Bedeutung Kleinsporiger Aspergillus Arten (Typus A. F.) für die Actiologie des Asthma Bronchiale (Zeitachr. f. Immun. Fortsch. 1926).
- STORM VAN LEEUWEN. — Über Pathogenese und Therapie des asthma bronchiale (Munch. Med. Woch., 1926).
- STORM VAN LEEUWEN, EINTHOVEN and KREMER. — The allergen proof chamber in the treatment of bronchial a asthma and other respiratory diseases (Lancet 18 juin 1927).
- STORM VAN LEEUWEN (W.) und STORM VAN LEEUWEN (A.). — Bacteriologie des asthmasputums (Zeitschr. f. Imm. Forsch., 1932).
- TOUART (M. D.). — Autogenous vaccines in Diagnosis with special reference to asthma. Preliminary rapport. (Arch. of intern. Med. 1924).
- TOPLAY and WILSON. — The princips of bacteriology and Immunity (Arnold, Londres 1937).
- VOORSANGER and FIRESTONE. — Vaccine therapy in in-

fections bronchitis and asthma (Calif. ans West St Francisco, novembre 1929).

WALKER (I. C.). — Studies on the sensitization of patients with bronchial asthma to bacterial proteins as demonstrated by the skin reaction and the method in the preparation of these proteins (Journ. of Med. Res. 1916).

WALKER (I. C.). — The treatment with bacterial vaccines of bronchial asthmatics who are not sensitive to proteins (Journ. of Med. Res. 1917).

WALKER and ATKINSON. — Study XIX Types of Streptococci found in the sputum of bronchitis asthmatics (Journ. of Med. Res. juillet 1919).

WALKER (I. C.) and ATKINSON. — Studies of a disphtherois organism isolated from the sputum of patients with bronchial asthma (Journ. of Med. Res. 1916).

WALKER (I. C.) and ATKINSON. — A comparison between the cutaneous and the intradermal tests in the sensitization of asthmatic and hay fever patients (Journ. of Med. Res. novembre 1917).

Société d'Éditions et d'Imprimerie

Ateliers de Joigny (Yonne)

C. O. L. 31.0086
